

ANNEE 1970

THESE

N^o

42

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Anne, Marie HURIAUX

Née le 11 mars 1942 à Paris

Externe des Hôpitaux de Paris

Interne des Hôpitaux de la Région de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**ETUDE DES POIDS DES PLACENTAS
DES MERES RHESUS NEGATIFS EN FONCTION :
DU GROUPE DE L'ENFANT ET EN DEHORS DES ATTEINTES FOETALES**

Président : Mr. J. VARANGOT, Professeur

ANNEE 1970

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Anne, Marie HURIAUX

Née le 11 mars 1942 à Paris

Externe des Hôpitaux de Paris

Interne des Hôpitaux de la Région de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**ETUDE DES POIDS DES PLACENTAS
DES MERES RHESUS NEGATIFS EN FONCTION :
DU GROUPE DE L'ENFANT ET EN DEHORS DES ATTEINTES FOETALES**

Président : Mr. J. VARANGOT, Professeur

FACULTE DE MEDICINE DE PARIS

THESE

ANNEE 1903

DOCTORAT EN MEDICINE

Par M. le Dr. J. B. B.

1903

Président de la Faculté

Docteur en Médecine

Docteur en Médecine

Docteur en Médecine



STUDIE DES MOUSSES

DE LA FAMILLE DES LÉCOGONIUMES

PAR M. J. B. B.

A mon père,

A ma mère,

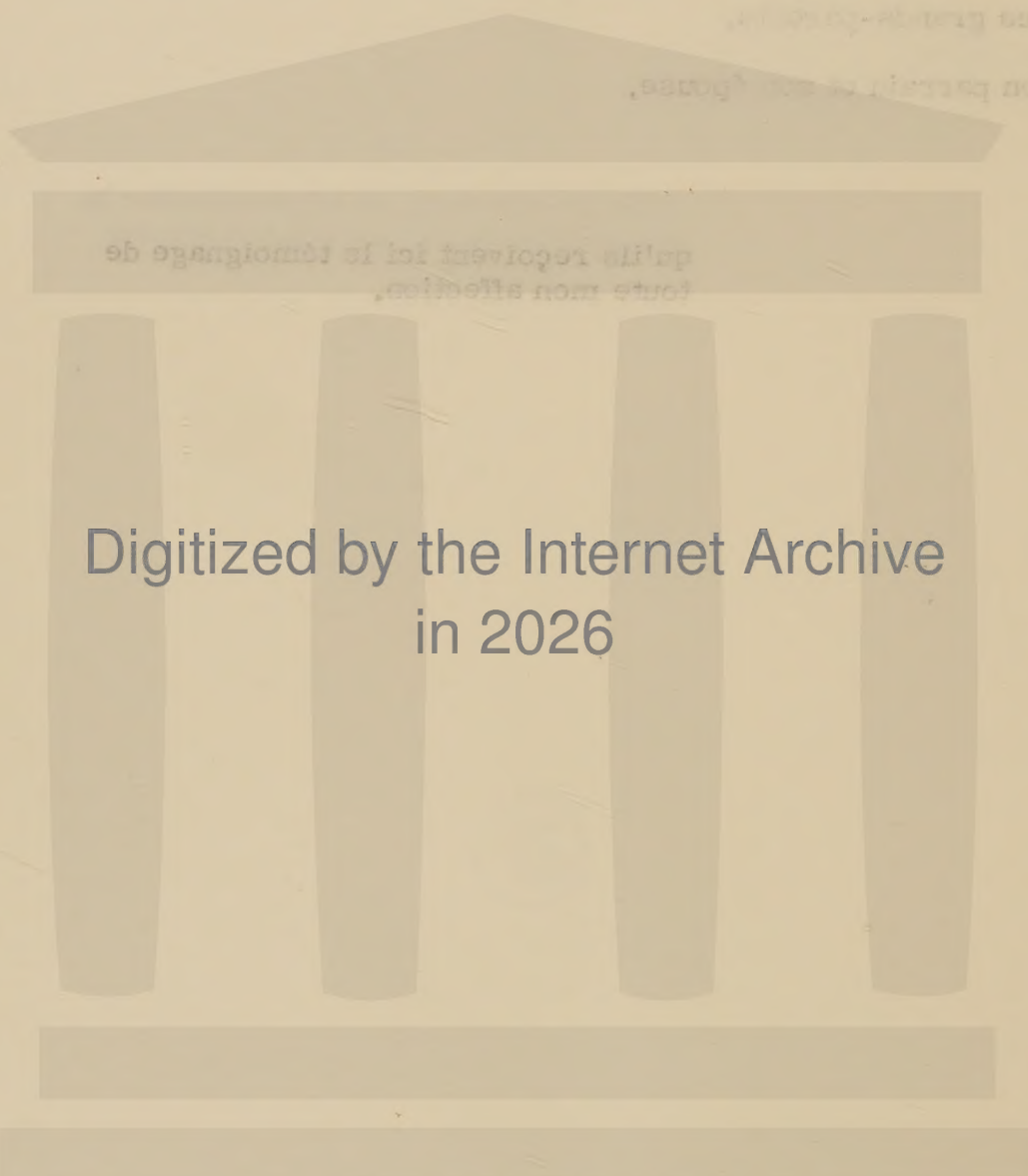
à qui je dois tout, et en particulier la
réalisation de ma vocation médicale.

A ma soeur,

A mes grands-parents,

A mon parrain et son épouse,

qu'ils reçoivent ici le témoignage de
toute mon affection.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546324_0004

A mon fiancé

Professor J. V. ...

...
...
...

...
...

...
...
...

A Monsieur le Professeur J. VARANGOT

Chaire de Gynécologie et d'Obstétrique
(Port-Royal)

qui avec sa constante bienveillance a bien
voulu présider cette thèse.

Qu'il veuille bien ainsi recevoir l'expression
de ma plus respectueuse reconnaissance et
admiration.

A Monsieur le Docteur PAPIERNIK-BERKHAUER (E)

Assistant de la Maternité de Port-Royal

qui m'a permis d'aborder avec confiance ce
sujet de thèse, dont il eût l'idée.
Je le remercie ici profondément de toute la
cordialité de son aide, de ses conseils nom-
breux et éclairés, des références de base qu'ont
constitué pour moi ses travaux personnels.

A mes maîtres d'externat :

- Monsieur le Professeur DENOIX (P.)
Chaire carcinologique
- Monsieur le Professeur MATHE (G.)
Chaire de cancérologie expérimentale
- Monsieur le Professeur FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)
- Monsieur le Professeur THIEFFRY (S.)
Chaire de pédiatrie et puériculture (Saint-Vincent de Paul)
- Monsieur le Professeur DEROT (M.)
et Monsieur le Professeur Agrégé TCHOBRUTSKY
Chaire de clinique médico-sociale du Diabète Sucré et des maladies
de la nutrition (Hôtel-Dieu)
- Monsieur le Professeur MICHAUX (L.)
Clinique de Neuropsychiatrie infantile (Salpêtrière)
- Monsieur le Professeur BOUR (H.)
Clinique Médecine Générale (Hôtel-Dieu)
- Monsieur le Professeur HEWITT (J.)
Chaire de Dermato-syphiligraphie (Broca)
- Monsieur le Professeur COSTE (F.) et DELBARRE (F.)
Clinique de Rhumatologie médicale et sociale (Cochin)
- Monsieur le Professeur NETTER
- Monsieur le Professeur VARANGOT

dont les enseignements ont décidé de mon
orientation vers les spécialités : gynécologique
et obstétricale.

A mes maîtres d'internat :

Monsieur le Docteur CRIMAIL

Chef de service de la Maternité (Hôpital de Montreuil)

et Monsieur le Docteur POULET

Assistant

qui ont guidé avec une extrême patience
et compétence mes premiers gestes pratiques
obstétricaux.

Monsieur le Docteur BERTRAND

Chef de service de la Maternité (Hôpital de St-Cloud)

en témoignage de son affectueuse et stimulante
critique à mon égard.

qu'ils reçoivent ici le témoignage de
toute ma gratitude.

De nombreux auteurs anglo-saxons ont prouvé, en expérimentations animales, essentiellement sur le rat et la souris, l'augmentation du poids du placenta, lorsqu'existaient des diversités génétiques et immunologiques entre mère et fœtus.

Dans cette thèse faite à la Maternité de Port-Royal, dans le Service du Professeur VARANGOT, nous avons essayé de vérifier cette hypothèse expérimentale ; en comparant et en étudiant les poids de placenta de femmes Rhésus négatifs au sein de différents groupes homogènes, en fonction des groupes sanguins et Rhésus de l'enfant et en dehors de toute atteinte fœtale.

Mais avant d'aborder cette étude, il nous est apparu très intéressant, et indispensable de faire une synthèse résumant les diverses notions nouvelles découvertes ces dernières années concernant :

- les phénomènes immunologiques de la grossesse
- et en particulier les notions concernant le rôle du trophoblaste.

I - PHENOMENES IMMUNOLOGIQUES DE LA GROSSESSE

- de nombreux auteurs anglo-saxons et français (1) se sont consacrés depuis une dizaine d'années à l'étude de ces problèmes.

- en effet, la tolérance maternelle, vis à vis de l'homogreffe foetoplacentaire réalisée pendant toute la durée de la grossesse est un fait tout à fait original; et intéressant.

. original, car aucune greffe allogénique induite chez un animal adulte ne survit aussi longtemps habituellement.

Très rapidement, apparaissent des phénomènes qui conduisent à son rejet.

. intéressant, car il est apparu à de nombreux chercheurs (2), que la grossesse constituait un phénomène naturel qui permettait peut être d'approcher de plus près le problème des greffes en général, et de comprendre en l'occurrence, ici, son succès.

- 4 hypothèses furent tour à tour soulevées pour tenter d'expliquer le succès de cette greffe allogénique : en particulier par E. PAPIERNIK (2 - d et g) et par KIRBY-BILLINGTON et JAMES (2 - e)

1 - immaturité immunologique du fœtus.

2 - Réactivité immunologique maternelle, atténuée pendant la grossesse.

3 - utérus site privilégié de greffe.

4 - il existe une barrière physiologique entre la mère et le fœtus.

- 1 - l'immaturité immunologique du Fœtus : (E. PAPIERNIK 2 - d et g)
Il s'agit d'une idée ancienne, évoquée pour expliquer la tolérance de la greffe que constitue le fœtus au cours de la gestation, (LITTLE 1924) 3 -

En fait, il a été démontré que l'immunité humorale (1) et tissulaire (2) apparaissaient assez tôt dans la vie du fœtus.

(1) La maturation du système immunitaire est liée intimement à la maturation des organes lymphopoiétiques.

- Le Foie est antigénique entre 13 et 15 jours de vie intra-embryonnaire
- Le thymus est antigénique très tôt. Dès la 9ème semaine, apparaissent en son sein des lymphocytes.
- Les lymphocytes circulants apparaissent vers la 14e semaine de la gestation. (SILVERSTEIN 1962) 4 fixe vers le 6ème mois de gestation environ - la maturation de l'immunité et la possibilité de répondre à un stimulus antigénique.

- VAN FURTH et coll. (5) concluent que le fœtus humain est capable de synthétiser ses propres immunoglobulines (Ig G et Ig M) au moins à partir de la 20ème semaine surtout dans les cellules spléniques.

Dans certaines affections congénitales, on constate des taux élevés d'Ig M - fabriquées par le fœtus lui-même et pouvant fournir ici un moyen de Δ gc rétrospectif en particulier pour la Rubéole congénitale.

- (2) l'immunité tissulaire :

. chez l'animal - BILLINGHAM et SILVERS - (6) - ont montré que les antigènes de transplantation ou de greffe - apparaissaient très tôt : 4e jour chez l'embryon de poulet, au 12e jour parfois avant chez l'embryon de souris.

. la date de cette maturation est inconnue chez l'homme. Mais l'immunité tissulaire peut être sollicitée à la naissance, les nouveaux-nés répondent très bien à une vaccination par le B.C.G. Le nouveau-né est donc mature.

- E. PAPIERNIK conclut : le fœtus humain semble donc posséder très tôt en dehors de toute stimulation pathologique un potentiel de réactivité immunologique. La présence d'immunoglobulines maternelles pouvaient être à l'origine

de la formation d'anticorps foetaux. Des atteintes pathologiques du foetus stimulent la maturation du système immunitaire. Encore séparé de sa mère par le placenta, le foetus est capable de se défendre des agressions qui peuvent lui venir d'elle.

2ème hypothèse : (PAPIERNIK - 2 - d -)

- La Réactivité de la mère, sur le plan immunologique est atténuée pendant la grossesse.

- La capacité de réponse immunologique de la mère serait modifiée pendant la grossesse par la très importante production d'hormones corticosurréna-liennes dont la cortisone ; ces hormones, on le sait, diminuent la capacité de sensibilisation à une homogreffe ou à d'autres antigènes.

Chez la femme enceinte, la première greffe de peau, homologue, a une survie légèrement augmentée (25 jours) mais elle induit une sensibilisation qui a pu persister 2 ans 1/2 après.

- aussi : la production importante d'hormones stéroïdes ne peut être tenue que comme un facteur mineur pour favoriser la tolérance d'un foetus et prévenir l'apparition d'une immunisation.

3ème hypothèse :

- l'utérus est un site privilégié - de greffe -

- il existe des sites privilégiés de greffe : cerveau, poche jugale de hamster, certains territoires sous-cutané et le testicule, où un organe étranger peut être vascularisé et avoir un développement sans réaction immunitaire apparente.

- Ces sites ont un très mauvais drainage lymphatique.

- Cependant ces tissus greffés seront tôt ou tard vascularisés et soumis à l'action d'une immunité de greffes et rejetés.

- Les seuls sites privilégiés existant sont : la chambre antérieure de l'oeil, le cristallin, la cornée. La greffe n'y sera pas vascularisée.

- L'utérus n'est pas indispensable à la grossesse et l'oeuf se développe chez l'homme, comme chez l'animal en situation extrautérine.

- SCHLESINGER (7) cité par KIRBY-BILLINGTON et JAMES (2 - e) a greffé des tumeurs dans les cornes utérines de Rat et de Souris. La greffe était rejetée si elle était allogénique.

Cependant, les auteurs considèrent que dans aucune de ces études, le modèle expérimental n'était analogue à la situation réalisée au cours d'une grossesse normale. SCHLESINGER transplantait des tumeurs, homogreffes, dans la lumière utérine. Mais ces tumeurs débordaient les limites de l'utérus physiologique et pénétraient dans le myomètre.

Au total : aucune de ces trois hypothèses concernant le fœtus, la mère, ou l'utérus ne semblent pouvoir expliquer la tolérance maternelle vis à vis de l'homogreffe foetoplacentaire et KIRBY-BILLINGTON et JAMES (2 - e) semblent aussi considérer que seule la 4ème hypothèse : doit être retenue comme plausible.

"Il existe une barrière physiologique entre la mère et le fœtus".

- barrière ovulaire, qui s'interposant entre la mère et le fœtus aurait la propriété non seulement d'empêcher le développement d'une immunisation de la mère contre les gènes foetaux, mais aussi de mettre le fœtus à l'abri d'une immunisation maternelle préalable.

- ceci expliquerait l'indifférence du fœtus à une sensibilisation maternelle contre les antigènes dont il est porteur (E. PAPIERNIK 2 - d°

- fait très remarquable - en particulier chez l'homme, où l'oeuf est en contact direct avec le sang de la mère les villosités ayant pénétré les vaisseaux maternels, en contact direct avec les cellules immunologiquement compétentes de la mère.

- Anatomiquement : cette barrière existe. Elle est d'origine ovulaire.
- Il s'agit du trophoblaste
- Entourée d'une substance mucopolysaccharide ou siabmucine :

la substance fibrinoïde

découverts grâce au microscope électronique, et constituant une barrière continue entourant l'oeuf et le protégeant de tout contact avec les tissus ou le sang maternel.

- le tissu décidual de l'endomètre maternel subissant au contact de la greffe ovulaire des transformations particulières sera également étudié ici sur le plan immunologique.

En conclusion : de ces 4 hypothèses, la seule qui tienne compte de tous les faits expérimentaux et cliniques est celle d'une barrière placentaire, entre le fœtus et les tissus immunologiquement compétents de la mère.

Cette barrière réalisant l'isolement immunitaire du fœtus pendant la gestation est constituée par le trophoblaste dont les cellules ont un rôle considérable, entourée par la substance fibrinoïde de recouvrement.

Ces notions sont relativement récentes et le fait de travaux essentiellement anglosaxons, qui nous ont servi de référence. Les noms de KIRBY (8), CURRIE et BIGSHAW (9), BILLINGHAM et SILVERS (10), BRADBURY (11) doivent ici être cités.

II - D'après ces travaux récents, nous étudierons le rôle :

- a) du trophoblaste
- b) de la barrière de sialomucine, ou fibrinoïde.
- c) de la décidue.

au sein des phénomènes immunologiques de la grossesse.

a) le hophobiaste

-) Antigenicité
-) Invasion
-) Passages

) Antigenicité :

- 1) caractère antigénique particulier
- 2) dont dépend la prévention du rejet immunologique

) Invasion

- 1) caractère invasif particulier
- 2) invasion, fonction de l'environnement
- 3) migration

) Passages transplacentaires

- 1) sens foetus vers la mère
- 2) sens mère vers le foetus

) Antigénicité

1) caractère antigénique particulier du trophoblaste.

BOYD (12) en 1959 :

posait la question de l'antigénicité du trophoblaste. Il était généralement admis que les antigènes d'histocompatibilité étaient ou absents des cellules trophoblastiques ou présents mais non exprimés. et en aucune manière détectables.

"Des réactions d'homogreffe vis à vis d'un placenta transplanté n'ont jamais été rapportées, même après des greffes hétérospécifiques.

Des réactions cellulaires vis à vis du trophoblaste n'ont jamais été retrouvées à l'intérieur ou près du placenta lui-même".

et une explication possible de l'apparente non antigénicité du trophoblaste était recherchée.

KIRBY (13) en 1960 :

démontre que l'implantation d'oeufs hybrides très jeunes (blastocystes) de souris, sous la capsule rénale ou sous l'albuginée du testicule, conduisait au développement d'une tumeur trophoblastique. La survie de ces tumeurs est exactement la même que l'oeuf soit isogénique ou allogénique.

Il réussissait même l'implantation rénale de blastocystes de souris chez le Rat, de blastocystes de Rat chez la souris.

Ces blastocystes greffés se développaient dans un grand nombre de cas, donc hétérospécifiques et donnaient lieu également à des tumeurs trophoblastiques destructrices et envahissantes.

KIRBY notait encore en 1962 : cité par GANHAY (2 - f)

- la faible antigénicité du trophoblaste apparaît encore si l'on compare les résultats de son implantation hétérotopique ; à celle du tissu embryonnaire au 6e jour.

- implantation embryonnaire caractérisée avant la destruction de la greffe, par un afflux casi immédiat de leucocytes.

- il concluait : l'antigénicité des cellules trophoblastiques apparaît bien plus faible que celle de la rate foetale - antigénicité appréciée par la rapidité et l'intensité de la réaction cellulaire de rejet de greffe.

- SIMMONS et RUSSEL en 1963 (14) :

- au 7e jour chez la souris, pendant la grossesse, l'oeuf est constitué de deux fragments qu'une dissection fine peut séparer. L'un le disque embryonnaire, l'autre le cône ectoplacentaire qui donnera les cellules trophoblastiques. Ils ont pratiqué des greffes de placenta et de disque embryonnaire sous la capsule rénale de femelle de la lignée maternelle.

- ils ont montré que le devenir de ces fragments ovulaires greffés étaient différents, selon qu'ils s'agissaient

a) de parcelles de tissu embryonnaire

b) de trophoblastes

et que le père

ou la mère

étaient ou non de même lignée.

a) si le père et la mère sont de même lignée :

tissus embryonnaire et trophoblaste ont une évolution strictement semblable pendant dix jours, puis nécrose.

b) le père est de lignée différente de la mère :

il s'agit d'un oeuf hybride :

- le tissu embryonnaire est éliminé en 5 à 6 jours, ce qui représente une réaction cellulaire de rejet propre aux homogreffes.

- le trophoblaste poursuit son développement sans réaction de même ordre, pendant 11 jours.

- En conclusion : seul le trophoblaste qu'il soit isogénique ou allogénique par rapport aux tissus hôte , une fois greffé, se développe de façon identique et ne provoque pas l'apparition d'une réaction de rejet lorsqu'il constitue une homogreffe.

- La différence de comportement des greffes est encore plus nette, lorsque la mère a été auparavant sensibilisée par une greffe de tissus de la lignée paternelle - (par une greffe de peau par exemple, antérieure.)

KIRBY en 1964 (3)

pensait en fait que les cellules trophoblastiques n'étaient pas dépourvues d'antigénicité mais que leur antigénicité était "masquée" par la présence d'une substance fibrinoïde de recouvrement qui sera étudiée plus loin.

CURRIE (1968) (9), cité par E. PAPIERNIK (2 - g)

en effet a montré très récemment que débarrassées de cette couche de substance fibrinoïde grâce à une action enzymatique, les cellules trophoblastiques devenaient aussi antigéniques que les cellules spléniques.

CURRIE et BAGSHAWE (1967) (15) :

ont constaté que lorsque le trophoblaste est cultivé in vitro, il est le siège en présence de lymphocytes maternels ou allogéniques - d'une cytolyse importante. Cette inhibition allogénique indique que le trophoblaste exprime une antigénicité qui est détectable par les cellules maternelles - et les lymphocytes réagissent ici vis à vis du trophoblaste gestationnel - comme ils le font vis à vis de tissus allogéniques.

Ces études récentes, on eu pour but d'altérer les interrelations placentomaternelles par une immunisation passive de la mère, vis à vis des produits placentaires et d'observer, les effets d'un tel traitement sur le développement de la grossesse :

les souris furent choisies à cause du type hemo-chorial de leur placenta, semblable au placenta humain.

- Résultats : Dans certaines conditions, les composants placentaires sont antigéniques et peuvent induire la formation, chez un hôte étranger, d'anticorps antiplacentaires, repérables par des réactions d'hémagglutination, électrophorétique immunologique, d'immunodiffusion.

HULKA (21) a pu mettre en évidence, dans le post partum immédiat des anticorps antiplacentaires. Il est possible qu'ils apparaissent après la rupture de la barrière protectrice, lors de l'accouchement. Dans la pathologie gravidique certains syndromes vasculo-rénaux pourraient être l'expression d'Ac antiplacenta.

- Plus important, les résultats de cette étude prouvent qu'une immunisation passive de femelles gestantes de l'espèce du donneur, peut aboutir à l'interruption de la grossesse.

- Quelques expériences visant à toucher le placenta immunologiquement ont été rapportées avec des résultats souvent contradictoires. Les préparations originelles de placenta étaient des homogenats, et les anticorps résultants par conséquents polyvalents - et il restait à démontrer que l'avortement était dû à la fraction antiplacentaire des divers anticorps formés. Des lésions extra-utérines, chez ces femelles avortées, furent en effet retrouvées (Foie-Rein) mais l'interruption de la grossesse ne semble pas devoir leur être imputée. Surtout, grâce à des procédés d'immunohistochimie, la découverte de globuline de lapin dans les aires nécrotiques placentaires de souris immunisées de façon passive - peut servir de support à l'idée que le tissu placentaire a servi de cible à l'attaque immunologique.

En conclusion : le tissu placentaire peut être antigénique et peut servir de foyer potentiel pour une attaque immunologique. La tolérance maternelle est un phénomène complexe qui ne peut être expliquée que par plusieurs facteurs.

Par ailleurs, l'étude immunologique des chorioépithéliomes tumeurs allogéniques, greffées et tolérées, a été un autre moyen d'apprécier les propriétés immunologiques du trophoblaste.

Et si HACKETT et BEECH (17) cité par PAPREINIK (2 - d) pensent que les chorioépithéliomes ne sont pas antigéniques - de même que le placenta normal et surtout le trophoblaste.

Des faits plaident contre l'absence complète d'antigénicité des chorio-épithéliomes :

- le premier est la regression spontanée possible après ablation de l'utérus porteur de la tumeur primitive (BARDAWIK et TOY) (18)

- la regression spectaculaire après chimiothérapie

- l'apparition lors de l'évolution de tels choriocarcinomes d'anticorps antileucocytaires et antiplaquettaires du mari (MATHE et collab.) (19).

- le choriocarcinome, comme le trophoblaste normal mis en présence de lymphocytes maternels (16) in vitro est le siège au niveau de ses cellules de phénomènes de cytolysse - prouvant qu'il exprime une antigénicité détectable par les cellules maternelles.

2) rôle du tissu trophoblastique, dans la prévention du rejet :

GAUTRAY J.P. (2 - f) 1968 - souligne le rôle très important du trophoblaste dans la prévention du rejet immunologique. "La couche des cellules trophoblastiques paraît constituer une barrière à la pénétration des cellules foetales vers la mère - Pénétration qui seule serait susceptible d'engendrer une antigénicité vis à vis de son foetus".

"Le trophoblaste aurait la propriété non seulement d'empêcher le développement d'une immunisation de la mère contre les gènes foetaux, mais aussi de mettre le foetus à l'abri d'une immunisation maternelle préalable."

PAPREINIK-BERKAUER 1966 (2 - d)".

Pour expliquer cette propriété du trophoblaste, l'on a suggéré, KIRBY (8), que bien que les antigènes d'histocompatibilité soient présents dans le trophoblaste, ils ne peuvent atteindre et sensibiliser l'hôte maternel, du fait de la présence d'une couche de substance fibrinoïde (déjà citée).

L'on a émis également l'hypothèse d'une haute concentration locale en hormones stéroïdes produites par le placenta, ZIPPER (20), empêchant la sensibilisation.

Aucune de ces explications ne peut être évoquée pour expliquer la tolérance de la mère, vis à vis d'un très jeune trophoblaste, à un stade où aucune couche fibrinoïde n'existe et où très peu de stéroïdes placentaires n'ont été sécrétées. Certains, peuvent invoquer alors, un rôle protecteur des enzymes, présents dans le jeune trophoblaste invasif ou le possible mécanisme protecteur incorporé dans l'activité phagocytaire d'un tel trophoblaste.

POTTS cité par KIRBY

signale, en effet, que grâce aux études permises par le microscope électronique, on a pu s'apercevoir, que de l'implantation au 4^e jour de l'implantation : "il y a une très intime opposition entre les cellules embryonnaires (trophectoderme) et les cellules maternelles. Ces cellules ont des interrelations structurales intimes. Des desmosomes à ce stade unissent fréquemment les membranes, et en certains endroits, ces dernières s'effondrent, il existe une continuité des cytoplasmes foetomaternels. Phénomène déjà décrit par LARSEN, chez le lapin, à ce stade de développement.

POTTS, montre que à mesure que se développe le produit de conception, a lieu l'association entre le trophoblaste (différencié à partir du trophectoderme) et les cellules maternelles, réalisant des liens très intimes.

Vers le 6^{ème} jour, apparaît entre trophoblaste et décidue maternelle une nouvelle barrière antigénique la substance fibrinoïde, qui sera vue ultérieurement. La protection de l'oeuf étant assurée de l'implantation au 4^e jour par le rôle combiné du trophoblaste et des cellules déciduales.

KIRBY - 1964 (8), écrit que le processus essentiel de rejet d'une greffe commence par la thrombose vasculaire, le fait que les lacs sanguins des placentas hemochoriaux soient tapissés entièrement de trophoblastes plutôt que d'un endothélium a sans doute un effet protecteur considérable.

Cependant pour PAPIERNIK (2 - g), la barrière trophoblastique peut perdre sa fonction protectrice en cas de greffe hétérologue, lors de greffes de trophoblaste de souris chez des rats pré-immunisés.- La barrière trophoblastique peut perdre sa fonction de protection après immunisation d'une femelle de lapin receveuse, lors du transfert d'oeufs fécondés dont un grand nombre sont détruits.

Ainsi, si normalement, le trophoblaste par son isolement biochimique, assure une parfaite protection de la grossesse, il est des circonstances où cette protection disparaît et des circonstances où cette réaction immunitaire peut apparaître contre les antigènes trophoblastiques.

GAUTRAY (J.R.) (2 - f) pense que la défense du fœtus se situe peut-être au niveau même du placenta puisque DANCIS et coll. ont en 1966 mis en évidence l'existence à ce niveau, de cellules immunologiquement compétentes sans pouvoir déterminer leur origine exacte trophoblastique ou mésenchymateuse.

PAPIERNIK-BERKAUER - 1969 - (2 - g) conclut :

"Si les propriétés de la barrière trophoblastique sont en général suffisantes pour permettre la bonne réalisation de la greffe de l'oeuf, il est certaines situations pathologiques qui résultent de la rupture de cette barrière protectrice : peut être certains avortements, peut-être surtout une pathologie fœtale nouvelle de rejet de l'oeuf par la mère dont un exemple nous est donné par la publication de KADOWAKI (22)."

) INVASION

1) caractère invasif particulier - contrôle de son extension

(a)

(b)

2) invasion fonction de l'environnement :

expériences animales ayant servi
de base pour le sujet de cette thèse.

3) migration.

1)

a) caractère invasif particulier :

. LANMAN (23) - 1962 - écrivait : les propriétés invasives du trophoblaste apparaissent bien particulières, puisqu'il ne provoque jamais de réaction vasculaire du tissu qu'il pénètre, phénomène essentiel de la reproduction, car ainsi l'oeuf se trouve à l'abri de l'envahissement par les vaisseaux maternels.

. BILLINGTON (2 - a) - 1964 - dit que la taille du placenta dépend tout d'abord de l'étendue de la zone d'invasion trophoblastique de l'endomètre maternel au moment de son apparition.

Car il n'augmente pas de façon appréciable après le moment de son apparition.

. BILLINGTON (24) - 1965 - a effectué différents travaux concernant la greffe du trophoblaste de souris, dans le testicule de souris. Cette technique lui a permis d'étudier dans un premier temps :

1) - l'étendue de l'invasion trophoblastique sans les causes d'erreurs liées à l'environnement utérin.

2) - de comparer les capacités potentielles de développement de la morula, du blastocyte et des cones ectoplacentaires.

3) - de vérifier qu'il existait une corrélation parfaite quand à l'étude de l'invasion trophoblastique

- entre les études histologiques, microscopiques de techniques longues et délicates

- et l'augmentation de poids du testicule greffé, augmentation de poids qui dans chacun de ces 3 groupes était strictement proportionnel au développement et à l'invasion du trophoblaste dans les tissus de l'hôte.

D'où l'intérêt de cette nouvelle technique plus aisée pour étudier le caractère invasif du trophoblaste.

Détails concernant cette expérience :

- le site de greffe extra-utérin choisi fut le testicule - de souris (sous l'albuginée) âgés de 10 à 20 semaines.

- le matériel : Stade Morula obtenu 2 j. 1/2 après la fécondation

Stade Blastocytes obtenu 3 j. 1/2 après la fécondation

Stade cone ectoplacentaires 7 j. 1/2 après la fécondation

en prenant grand soin pour ces derniers de les disséquer, grâce à des micropipettes du sac embryonnaire et du tissu décidual. (technique de KIRBY 1962)

- au terme de cette expérience : 9 à 10 jours après la greffe on a pu apprécier comparativement les capacités potentielles de développement des morulae, blastocytes et cones ectoplacentaires.

. Morula a une capacité de développement plus bas que celui du blastocyte.

. Les cônes ectoplacentaires se développent toujours.

- et il apparaît donc : que la greffe qui doit subir le plus de différenciation, se développe avec moins de succès.

- La maturation du Trophoblaste semble être un facteur critique dans le mécanisme normal de l'implantation.

: la morula lorsqu'elle se développe donne naissance à

- du trophoblaste comparable à un trophoblaste normal intrautérin.

- dans de nombreux cas des membranes extraembryonnaires.

cellules sanguines.

- jamais aucun tissu embryonnaire

: les blastocytes :

- du trophoblaste

- dans certains cas des embryons normaux

à noter que lorsque l'embryon ne se développe pas le trophoblaste prolifère plus activement.

: les cônes ectoplacentaires :

- centre prolifératif du trophoblaste in utero se développe activement en trophoblaste.

- Dans aucun de ces cas le trophoblaste extrautérin ne survécut plus longtemps que le trophoblaste gestationnel normal intrautérin.

- Ce qui confirme que le trophoblaste se développant dans un site extrautérin a une durée de vie propre.

- Au cours de ces expériences :

• une hyperactivité trophoblastique fut notée (KIRBY - 1962 (25) lorsque la greffe fut faite sur un testicule cryptorchidisé - c'est dire - soumis à de plus hautes températures.

• un plus grand développement du trophoblaste issus des blastocytes

• l'augmentation de poids testiculaire n'est entaché d'aucune erreur dans le cas du trophoblaste issus des cônes ectoplacentaires greffés.

• en effet, dans ce cas, il est le seul tissu formé

• dans le cas des blastocytes et de la morula, s'y ajoutent la formation plus ou moins irrégulière de tissus embryonnaires et extraembryonnaires.

b) le contrôle de l'invasion trophoblastique :

BILLINGTON - 1965 - (2 - b) (24) écrit que des rapports récents, suggèrent que les systèmes formateurs d'anticorps maternels peuvent être au moins en partie responsables du contrôle de l'invasion trophoblastique, et que le défaut de réponses maternelles normales semble être un facteur favorisant dans le développement des choriocarcinomes de la grossesse, le choriocarcinome ne représentant qu'un trophoblaste hyperactif et invasif, gestationnel.

SCOTT (26) : a accumulé des données montrant que le choriocarcinome survient bien plus souvent, lorsque les groupes sanguins, mère-enfant, sont compatibles dans le système AB.O. et il ajoute qu'un certain degré de compatibilité antigénique entre trophoblaste et mère peuvent réaliser un sous-sol qui permettrait aux facteurs stimulant une activité anormale trophoblastique d'agir .

On a déjà rapporté que la fréquence des choriocarcinomes se voyait plus fréquemment dans certaines communautés restreintes du N.E. des U.S.A., et que la consanguinité semblait être un facteur étiologique jouant un rôle dans sa survenue. AZAR (1962)

- le contrôle de l'invasion trophoblastique semble se faire aussi au niveau des tissus maternels : de la décidue en particulier qui a ici un rôle très important, rôle qui sera étudié dans un chapitre la concernant (C).

2) invasion fonction de l'environnement :

BILLINGTON - 1964 - (2 - a) : nous détaillerons ici tout spécialement le sujet de ses expériences, que nous avons pris comme point de départ de notre thèse.

- BILLINGTON a montré que la taille du placenta avait tendance à augmenter lorsque mère et foetus sont différents sur le plan antigénique.

- il utilise des souris de race pure, qui réalisent d'excellents moyens d'investigation.

- de jeunes femelles vierges, de lignée A_2G et $C_{57}BL$ de souris furent accouplées avec des mâles de la même lignée ou de lignée différente à environ 90 jours d'âge, et tuées 17 j. 1/2 après le rapport fécondant.
- seules les nichées qui se développèrent normalement jusqu'au 17 j. 1/2 furent retenues dans les statistiques.
- les analyses des poids placentaires, concernant ces 4 types de croisement furent ensuite étudiées.
- Il semble évident, que les placentas hybrides sont considérablement plus volumineux que ceux provenant de foetus de race pure.

Mais il faut tenir compte de 2 causes d'erreur :

1) La taille placentaire dans une lignée de souris est inversement proportionnelle à l'importance de la nichée (Une correction doit être faite).

2) Le placenta des foetus hybrides de mère A_2G est plus grand que celui des mères $C_{57}BL$.

- En conclusion : le fait que les foetus hybrides ont de plus vastes placentas que les foetus de race pure -
peut être attribué :

-) soit aux qualités inhérentes au foetus, relevant de son heterozygosity.
-) soit d'interactions foeto-maternelles résultant d'une diversité génétique.
-) soit dues à ces deux phénomènes associés à la fois.
- le type même de cette expérience ne permet pas de faire le partage entre ces 2 facteurs.

-) l'effet d'heterozygosity peut être éliminé par la technique du transfert ovulaire.

. on transfère des oeufs A_2G à des $\text{♀ } C_{57}BL$.

. et comme contrôle des oeufs $C_{57}BL$ à des $\text{♀ } C_{57}BL$.

- il apparait que les oeufs A_2G transférés à des ♀ C_{57BL} ont des placentas nettement plus volumineux que les oeufs C_{57BL} transférés à des ♀ C_{57BL} .

- mais en fait, des calculs statistiques tenant compte de l'importance des nichées montrait qu'il n'y avait pas de différence significative des poids de placenta entre ces 2 groupes.

- Par conséquent, l'hétérozygoté du foetus n'avait que peu ou pas d'effet () par rapport aux différences antigéniques foeto maternelles concernant le poids du placenta.

- Ces expériences affirment que des dissemblances antigéniques entre mère et foetus favorisent plutôt qu'elles ne dérangent le développement foetal chez la souris.

JAMES (2 - c) - 1965 : complète cette série d'expériences.

- Il essaye de démontrer que les différences antigéniques provoquent une réaction entre mère et foetus.

- et que l'importance de cette réaction est directement proportionnelle au degré de dissemblance immunologique existant entre eux.

- Conduite de l'expérience :

les souris utilisées étaient des jeunes femelles vierges, âgées de 90 j. environ, de la lignée C_{57BL} .

4 groupes de souris furent utilisés :

α) souris du groupe I :

reçurent à la 24e h. de vie, 3 millions de cellules spléniques mâles, de la souche A_2G . de qui devait les rendre TOLERANTES. Elles furent ensuite croisées avec des ♂ A_2G .

β) souris du groupe II :

reçurent par voie intrapéritonéale, 1/2 rate de $\sigma^{\nearrow} A_2G$ - en suspension.
Ce qui devait les rendre immunisées. Elles furent ensuite croisées avec des $\sigma^{\nearrow} A_2G$.

γ) souris du groupe III :

ne furent pas traitées et furent croisées avec des $\sigma^{\nearrow} A_2G$ constituant en tant que contrôle, un groupe fournissant des foetus hybrides.

δ) souris de groupe IV :

ne furent pas traitées et croisées avec des $\sigma^{\nearrow}$ de souche C_{57BL} ,
constituant un groupe témoin fournissant des foetus de race pure.

- Les greffes de peau A_2G - furent utilisées pour tester tolérance et immunité, d'après la technique de PADNOS et GOTTFRIED (27)

- Le temps moyen de survie des greffons de peau des $\sigma^{\nearrow} A_2G$ sur les femelles C_{57BL} était de 10 j. $\pm$ 2 j.

- Les temps de survie, supérieurs à 14 j. furent considérés comme témoignant d'une tolérance.

- Au contraire, les temps de survie inférieurs au 7e j. comme témoignant d'une immunité.

- Les mères furent tuées 17 j. 1/2 après le rapport fécondant.

- Placentas et foetus furent retirés de l'utérus pesés et comptés.

(les portées contenant des foetus avortés

(les portées anormalement petites $\leq$ 4 furent aussi exclues).

- Les placentas furent égouttés sur papier filtre imbibé de sérum physiologique, pesé au mg près sur une balance à torsion.

Résultats :

1) confirmant les travaux de BILLINGTON 1964 :

les foetus hybrides du groupe III, ont de plus gros placentas que les foetus de race pure du groupe IV.

2) les placentas du groupe tolérant I sont plus petits de façon significative que les placentas des hybrides de contrôle du groupe III.

3) les poids de placentas des groupes tolérants I ne diffèrent pas sensiblement des placentas du groupe de race pure IV.

4) les placentas du groupe immuns II, sont plus gros encore que ceux des hybrides de contrôle III.

Mais des expériences complémentaires démontrent en plus

a) une immunisation antérieure de la mère vis à vis des antigènes paternels se traduit par une augmentation significative de la taille des placentas

b) "que chez les mères rendues tolérantes vis à vis des antigènes paternels, les placentas sont beaucoup plus petits de façon significative que chez les mères non traitées et sont de toute façon aussi petits et souvent même plus petits que ceux de foetus de lignes pures, les mères étant de lignées identiques".

En conclusion :

- Puisque les foetus des groupes maternels tolérants, immunisés ou hybrides étaient génétiquement similaires, en dehors des relations entre mère et foetus ; les différences observées concernant la taille du placenta doivent être dues aux conditions expérimentales imposées aux mères - selon les cas - la mère pouvant être immunisée, tolérante, ou non traitée.

- La tolérance immunitaire, ou la préimmunisation induites chez les mères doivent se traduire par quelque réponse tissulaire au niveau de l'utérus vis à vis de l'embryon en voie d'implantation. Réponse de nature cellulaire ou sérologique ? ou les deux à la fois, qui, en cas de tolérance rend moins facile l'invasion trophoblastique, en cas d'immunisation favorise l'invasion trophoblastique.

Ces découvertes chez la souris comme le souligne BILLINGTON (2 -b) - 1965 - semblent être en complète contradiction avec ce que l'on observe en pathologie humaine. On observe en règle une augmentation de l'activité trophoblastique dans les grossesses compatibles humaines lors de l'évolution des tumeurs chorioniques par exemple. Mais il s'agit de pathologie tumorale, humaine, et aucune correspondance ne peut être faite, réellement, avec des animaux de laboratoire, le trophoblaste de souris ne donne pas naissance à des métastases.

Bien plus, à l'heure actuelle, on ne sait jusqu'au mener le parallélisme entre l'hyperactivité trophoblastique résultant :

- 1 - de groupes sanguins compatibles, d'une part.
- 2 - de l'incompatibilité tissulaire d'autre part.

Néanmoins la Biologie du choriocarcinome est indissociable de celle du trophoblaste et ces expériences indiquent que les facteurs immunologiques sont d'une importance jusque là insoupçonnée.

3) Migration :

- la migration d'éléments du syncytiotrophoblaste est connue dans l'espèce humaine GAUTRAY (J.P.) (2 - f) - 1968.

Ils ne prolifèrent pas et semblent détruits par des enzymes protéolytiques, auxquels ils sont très sensibles in vitro.

- Cette migration, (PAPIERNIK (2 - d) - 1966) des cellules du syncytiotrophoblaste vers la mère est "normale". Elle se produit tout au long de la grossesse à partir de la 18e semaine.

- BILLINGTON (28) - 1966 : fait des expériences sur le Hamster doré. Au cours de la gestation chez cet animal, les cellules géantes trophoblastiques font montre d'une remarquable activité migratrice, non décrite dans aucune autre espèce. Les cellules géantes sont très extensives et envahissent profondément le système artériel maternel. Trois semaines après le postpartum elles sont encore retrouvées dans les artères du mésomètre.

BILLINGTON greffa le trophoblaste de Hamster doré (cône ectoplacentaire)

- . dans le testicule
- . dans le rein.

1) dans le testicule, sous la tunique de l'Albuginée :

- 2 jours après la greffe, les cônes ectoplacentaires prolifèrent donnent un nodule trophoblastique, qui produit des affections vasculaires, donnant un nodule hémorragique.

- les premiers mouvements de migration des cellules trophoblastiques se produisent, et au bout de 4 jours, elles peuvent être vues loin du lieu de greffe, dans le système vasculaire du testicule, bordant ses parois, avec leur cytoplasme collé au contact des surfaces endothéliales.

- cette pénétration se faisant grâce aux propriétés de phagocytose et de cytolysse du trophoblaste.

- 6 jours après les cellules trophoblastiques sont réparties tout le long du système vasculaire testiculaire et peuvent même migrer en dehors du testicule.

2) dans le rein,

les cellules trophoblastiques migrent dans les parois artérielles à l'exclusion des veines dont elles modifient l'aspect structural.

L'intérêt est de rapprocher ce phénomène de migration de ce qui se passe chez l'homme.

Les fragments trophoblastiques détachés du placenta et retrouvés en fin de grossesse dans les veines utérines pourraient avoir une importance immunologique.

Un grand nombre est détruit, certains fragments atteignent les poumons. La femme possède en commun ce phénomène avec le chinchilla.

BILLINGTON greffa le trophoblaste de Hamster doré (cône ectoplacentaire)

- . dans le testicule
- . dans le rein.

1) dans le testicule, sous la tunique de l'Albuginée :

- 2 jours après la greffe, les cônes ectoplacentaires prolifèrent donnent un nodule trophoblastique, qui produit des affections vasculaires, donnant un nodule hémorragique.

- les premiers mouvements de migration des cellules trophoblastiques se produisent, et au bout de 4 jours, elles peuvent être vues loin du lieu de greffe, dans le système vasculaire du testicule, bordant ses parois, avec leur cytoplasme collé au contact des surfaces endothéliales.

- cette pénétration se faisant grâce aux propriétés de phagocytose et de cytolysse du trophoblaste.

- 6 jours après les cellules trophoblastiques sont réparties tout le long du système vasculaire testiculaire et peuvent même migrer en dehors du testicule.

2) dans le rein,

les cellules trophoblastiques migrent dans les parois artérielles à l'exclusion des veines dont elles modifient l'aspect structural.

L'intérêt est de rapprocher ce phénomène de migration de ce qui se passe chez l'homme.

Les fragments trophoblastiques détachés du placenta et retrouvés en fin de grossesse dans les veines utérines pourraient avoir une importance immunologique.

Un grand nombre est détruit, certains fragments atteignent les poumons. La femme possède en commun ce phénomène avec le chinchilla.

) Passages transplacentaires :

1) dans le sens foetus-mère

PAPIERNIK (2 - d) - 1966 : bien connu sont ceux des hématies foetales vers la mère, expliquant les immunisations A.B.O et Rh -

Dans 10 à 20 p. 100 des grossesses il existe un passage de 0,1 ml à 3 ml de sang foetal dans la circulation maternelle. Il est possible que leucocytes et plaquettes soient l'objet des mêmes échanges.

- BREYERE et BARRET entre 1960-1964 ont apporté des faits intéressants, mettant en évidence l'apparition d'une tolérance immunitaire acquise chez la mère pour certains gènes d'histocompatibilité de la lignée paternelle.

- divers exemples et un ensemble de faits expérimentaux conduisent à admettre l'idée qu'un contact durable d'animaux adultes avec une faible quantité d'antigènes tissulaires, puisse provoquer un affaiblissement de la capacité de réponse aux antigènes étrangers.

- Certaines stérilités chez la femme pourraient être dues à l'existence d'une sensibilisation contre les antiènes foetaux, d'origine paternelle.

2) dans le sens mère-foetus :

a) il existe une certaine migration de cellules de la mère vers le foetus, la quantité doit en être très faible, puisqu'elle est incapable d'induire une tolérance, mais elle est assez faible pour induire une sensibilisation du foetus.
(MICHIE et HOWARD) (29).

b) un éventuel passage des cellules maternelles vers le foetus peut provoquer l'installation d'un syndrome des "rabougris". Ce syndrome est provoqué par l'injection chez des animaux très jeunes, immunologiquement immatures, de suspension de cellules immunologiquement compétentes allogéniques.

- Chez l'homme cette hypothèse a été soulevée pour expliquer certain cas d'anémie hémolytique du nouveau-né.

- Voici exposés les diverses caractéristiques concernant le trophoblaste gestationnel.

- Nous allons étudier le rôle de

b) la barrière de sialomucine ou fibrinoïde

c) de la décidue

au sein des phénomènes immunologiques de la grossesse.

b) Barrière fibrinoïde :

- des 4 hypothèses essayant d'expliquer le succès de l'homogreffe foetale et placentaire chez la mère pendant la grossesse, l'existence d'une barrière anatomique entre mère et foetus est considérée par BILLINGTON (30) comme la seule hypothèse raisonnable.

- KIRBY - 1964 - (2 - h) : identifie une barrière entre tissus maternels et foetaux et pense qu'elle peut empêcher le transfert d'antigènes foetaux vers les tissus maternels.

1 - l'ex. électromicroscopique du placenta :

. Un placenta provenant du croisement entre 2 souris de souche C57BL et BALBC est fixé dans du tetroxide d'osmium.- deshydraté et inclus dans de l'araldite - Les coupes de 80 μ d'épaisseur environ sont colorées puis étudiées.

- L'on constate que la grande majorité des cellules trophoblastiques étaient entourées par une couche de substance amorphe, électroniquement dense, variant considérablement en épaisseur de 0,1 μ à 2 μ

- Cette substance était épaisse et tassée tout autour des cellules géantes trophoblastiques qui sont en contact avec les cellules déciduales maternelles. SHIELBER et KROOP, cités par KIRBY, ont décrit une semblable distribution de cette substance intercellulaire chez le Rat.

- Des microphotographies montrent, recouvrant la surface libre des cellules trophoblastiques bordant les lacunes maternelles une couche filamenteuse très fine, de substance fibrinoïde.

2 - l'identification histochimique de cette substance intercellulaire

- Il s'agit d'une substance mucoprotéinique, faiblement sulfatée et probablement riche en acide hyaluronique et en acide sialique. Dans ces réactions vis à vis des colorants, elle ressemble à la substance décrite dans le placenta sous le nom de substance fibrinoïde. (PEARSE (31))

- en particulier cette substance produit mise en contact avec le P.A.S. (Period acid de Schiff,) une forte réaction positive, de même avec la Hale colloïdal reaction, au fer.

- GASIC et BERWICK modifièrent cette dernière réaction pour les études au microscope électronique. Et ces dernières permirent d'affirmer que :

- la couche amorphe vue sur les photographies du microscope électronique
- correspondait au matériel examiné histochimiquement.

. La hale colloïdal reaction au fer crée un dépôt de cristaux cubiques de ferrocyanure ferreux entre les cellules trophoblastiques, et dessine ainsi les limites des lacunes maternelles.

3 - Comparaison des dépôts de fibrine dans les souches croisées et pure de Placenta.

. Les réactions PAS et Hale colloïdal furent utilisées pour apprécier la présence de substance fibrinoïde dans les placentas de souches pures et hybrides.

. Les croisements suivants furent effectués : (souris de races pures)

A₂G/C57BL BALBC/C57BL BALBC/CBA

la première de ces combinaisons avait été utilisée par BILLINGTON - 1964 - (1 - a) pour démontrer clairement, nous l'avons vu précédemment, l'influence de la dissemblance immunologique sur la taille du Placenta.

- Le placenta provenant des gestations hybrides fut enlevé au 16^e jour, fixé et sectionné par coupes successives de 8 μ . Puis les sections correspondant au milieu de chaque placenta hybride furent comparées - et l'on étudia à ce niveau identique :

= le contenu en substance fibrinoïde.

- Il y avait considérablement plus de substance fibrinoïde dans les placentas hybrides provenant de $A_2G/C57BL$ que dans les placentas de souche pure A_2G/A_2G .

- Pour éliminer l'effet de l'hétérozygotisme les blastocytes A_2G/A_2G furent transférés dans l'utérus d'une femelle C57BL, en pseudogestation.

- Le placenta obtenu par cette méthode contient encore plus de fibrinoïde que le croisement C57BL/C57BL.

- Ce qui indique que l'augmentation de substance fibrinoïde est entièrement due aux dissemblances antigéniques entre mère et fœtus.

- L'origine de la substance fibrinoïde est incertaine à la fois d'origine trophoblastique et déciduale, mais puisque la fibrinoïde se trouve présente autour du trophoblaste extrautérin il nous semble avoir une origine plus spécialement trophoblastique.

4) le trophoblaste extrautérin :

- Il est bien connu que les blastocytes de souris se développant dans un site extrautérin peuvent donner naissance à un trophoblaste hautement invasif et des embryons normaux.

- SIMMONS et RUSSEL (14) ont montré que le succès de la greffe n'est en aucune manière affecté par les variations génétiques entre le donneur et l'hôte. Les blastocytes de souris se développeront avec un succès considérable sous la capsule rénale d'un rat mâle adulte.

Même la sensibilisation préalable de l'hôte vis à vis des tissus du donneur, n'affecte pas le développement de la greffe trophoblastique, alors que des implants embryonnaires sont promptement détruits.

- Or, des examens électromicroscopiques ont montré la présence tout autour des cellules du trophoblaste transplanté de substance fibrinoïde dense, identique à celle retrouvée dans le placenta et qui pourrait expliquer la capacité que possède le trophoblaste transplanté d'éviter toute sensibilisation provenant de l'hôte.

5) Comparaison histochimique entre la substance fibrinoïde placentaire et la substance intercellulaire de la poche jugale de hamster.

- la poche jugale de Hamster est un site de greffe immunologiquement privilégié. Des tissus homospécifiques voire hétérospécifiques greffés à l'intérieur de la poche jugale deviennent assez rapidement vascularisés et acceptés pendant d'assez longues périodes.

BILLINGHAM et SILVERS (10) suggèrent que les antigènes de transplantation de greffe ne pouvaient atteindre les tissus de l'hôte du fait de la présence d'une substance absorbante intercellulaire présente dans la poche jugale du hamster.

Des tests histochimiques ont permis de prouver que :

- la substance fibrinoïde placentaire et la substance absorbante de la poche jugale étaient semblables histochimiquement.

Rôle de la substance fibrinoïde :

On peut conclure que la substance fibrinoïde, dans le placenta de souris, empêche l'irruption des antigènes foetaux de transplantation dans le système vasculaire maternel. A la vue de la très fine couche de substance fibrinoïde délimitant les lacunes maternelles on a pu penser que son épaisseur n'était pas suffisante pour empêcher le passage des antigènes foetaux. Mais la route suivie par ces antigènes est incomplètement connue.

Les contacts de tissus à tissus et le drainage lymphatique sont considérés comme importants dans cette optique. Que le système vasculaire soit une voie inefficace de transfert des antigènes est amplement démontré, par les homogreffes dans la poche jugale de Hamster par exemple. Ces dernières sont correctement vascularisées et cela n'entraîne pas pour autant et le plus souvent jamais, la sensibilisation de l'hôte.

- La substance fibrinoïde, qui aurait donc un rôle bloquant vis à vis des antigènes de transplantation, a été décrite dans de nombreuses espèces animales (Rat, carnivores, cobaye) et chez l'homme.

- Chez l'homme, les auteurs suggèrent que les tissus foetaux et maternels sont séparés habituellement l'un de l'autre par un dépôt local de fibrinoïde.

La couche de Nitabutch bien connue qui fait penser à un "Noman's land" immunologique, emmure et sépare le fœtus de toute interaction chimique de la part de son hôte.

WILKIN (P.) - 1965 - (32) :

précise, chez l'homme, la répartition exacte de la substance fibrinoïde dans le placenta, puis son origine.

- 1) localisation.
- 2) mode de formation.

1) localisation :

- se localise en cinq endroits principaux.

a) la zone de jonction entre les tissus maternels et foetaux de la plaque basale.

b) au niveau du plafond de la chambre intervillieuse. Elle porte à cet endroit le nom de substance fibrinoïde de Langhans.

c) au niveau du plancher de la chambre intervillieuse, où elle constitue la fibrinoïde de Rohr.

d) au niveau des troncs villositaires et des villosités, la substance fibrinoïde forme une sorte de gaine autour de ces dernières, appelée "canalized fibrin" par les auteurs anglosaxons.

e) au niveau d'flots cytotrophoblastiques et proche de la chambre intervillieuse des septas et de leurs éventuelles formations kystiques (remplies d'un liquide PAS +)

2) Mode de formation :

WILKIN considère, de même que CORDIER (1958), que l'origine la plus probable de la substance fibrinoïde est trophoblastique - et plus spécialement semble-t-il cytotrophoblastique. Car la substance fibrinoïde apparaît toujours au contact du cytotrophoblaste, que ce dernier soit :

chorial : avec la fibrinoïde de Langhans

basal : avec la fibrinoïde de Rohr et la couche de Nitabutch,

des ilots et des septas :

des villosités : fibrinoïde canalisée

Ces cellules cytotrophoblastiques sont appelées cellules X. Elles ont un cytoplasme basophile, riche en glycogène, en ARN et en activité enzymatiques diverses. Un noyau vésiculeux de grande taille avec un nucléole bien apparent.

Ces cellules contrairement aux cellules syncytiotrophoblastiques n'ont pas d'activité phosphatasiques alcalines.

En conclusion (WILKIN)

la substance fibrinoïde du placenta humain est principalement sécrétée et induite par les diverses variétés de cellules cytotrophoblastiques et doit être facilement distinguée de la substance fibrineuse induite par la coagulation du sang maternel dans les chambres intervilluses.

POTTS cité par KIRBY - 1967 - (2 - e) :

- signale que ce n'est seulement que vers le 6ème jour de l'implantation que la substance fibrinoïde commence à se déposer entre le trophoblaste et les cellules déciduales.

- chez la souris en résumé il existe une double assurance contre l'attaque immunologique.

1) lors de l'implantation et jusqu'au 6ème jour environ : l'oeuf est susceptible d'une attaque immunologique - mais les cellules déciduales doivent assurer sa protection

2) après le 6ème jour : le produit de conception produit sa propre barrière fibrinoïde protectrice.

CURRIE et BAGSHAWE - 1967 - (15)

- font une analogie entre la substance fibrinoïde présente autour des cellules trophoblastiques et cancéreuses.

- cette substance détient et maintient à la surface de ces cellules une charge électronégative qui repousserait les lymphocytes maternels chargés également électronégativement (in vivo).

- Il s'agirait d'une répulsion électrochimique, protégeant le trophoblaste contre l'attaque lymphocytaire.

- La cytolyse du trophoblaste malin (choriocarcinome) ou normal survient en présence de lymphocytes (in vitro) mais non in vivo, parce que le revêtement fibrinoïde tout autour des cellules trophoblastiques est enlevé par la qui précède la culture.

- Ces auteurs pensent que la barrière fibrinoïde agit non pas seulement en empêchant le déversement dans la circulation maternelle des antigènes d'histocompatibilité foetaux (ces derniers étant d'ailleurs relativement insulubles), mais en empêchant les lymphocytes de l'hôte de réaliser un contact étroit avec les cellules du trophoblaste.

- La sialomucine péricellulaire représente une barrière électrochimique importante pour les cellules immunologiquement compétentes, non seulement pendant la gestation normale des mammifères, mais aussi dans un grand nombre de formes de maladies malignes. Et dans le sérum, différentes substances impliquées dans le métabolisme des mucopolysaccharides ont été retrouvées dans les carcinomatoses.

- Des études chimiques plus détaillées ont permis de connaître le détail de la composition de la substance fibrinoïde.

- Il s'agit de mucopolysaccharides associées à des protéines formant des mucoprotéines, faiblement sulfatées, riches en acide sialiques et moniques.

- CURRIE (15) a montré très récemment que cette couche de sialoglycoprotéine acide de la cellule trophoblastique possédait un groupe ionisé carboxyl (dépendant du N - acétyl neuraminic acid) fortement électronégatif - et communiquant cette charge négative à toute la cellule.

- Si l'on enlève ce groupe chargé négativement grâce à une action enzymatique par la neuramidase, la cellule trophoblastique (PAPIERNIK-BERKAUER 1969 (2 - g) perd ses propriétés spécifiques et devient aussi antigénique que les cellules spléniques.

Ce qui prouve que c'est donc bien cette couche de sialomucine qui assure l'apparente protection du trophoblaste et de l'oeuf.

c) la décidue maternelle :

RALPH et WYNN (33) en 1965 :

1) - des études électromicroscopiques du développement décidual au 16^e jour de gestation montrent une très grande activité métabolique de cette partie maternelle du placenta.

. la caduque basale est caractérisée par une profusion de microvillosités invaginées de façon complexe avec les membranes plasmiques des cellules déciduales.

. ces cellules déciduales contiennent de nombreux granules sécrétoires à partir desquels semblent être élaborés les dépôts pérircellulaires de sialomucine.

2) - le rôle de la capsule déciduale dans la limitation de l'envahissement trophoblastique, en tant que protéines de signification immunologique sont en cours d'investigation.

NOYES - 1959 - cité par BILLINGTON - 1965 (24) :

reprend cette deuxième idée et conclut :

- "le degré avec lequel le trophoblaste peut pénétrer et croître au sein des tissus maternels est dû non seulement aux propriétés érosives et prolifératives trophoblastiques mais aussi aux mécanismes de réceptivité et de défense de l'endomètre et du système vasculaire maternel".

BILLINGTON - 1964-1965 (2a - 2b) :

- L'invasion trophoblastique est plus extensive lorsque le trophoblaste est antigéniquement différent de la décidue, que lorsqu'il est semblable.
- les rôles respectifs du trophoblaste et de la décidue ne sont pas clairs.
- et c'est peut être la muqueuse déciduale qui antigéniquement différente peut devenir plus perméable et réceptive à l'invasion trophoblastique
- ou les deux phénomènes ont lieu en même temps.
- "L'uniformité relative des poids placentaires au sein des souris de race pure, permet de soulever le problème de quelque contrôle utérin de l'invasion trophoblastique pendant la gestation normale. Ce contrôle peut être fort bien exercé par le tissu décidual agissant comme un amortisseur vis à vis d'une prolifération trophoblastique excessive. Il est bien établi qu'il n'y a pas de tissu décidual associé à des grossesses ectopiques et que le développement trophoblastique est alors beaucoup moins prévisible."

- les expériences de greffe de blastocytes, de cônes ectoplacentaires dans les sites extrautérin - SIMMONS et RUSSEL - 1962 (14), JAMES - 1965 (2c) et BILLINGTON - 1965 (2b) , si elles s'accompagnent du développement hautement invasif de tissu trophoblastique et de l'apparition de substances fibrinoïdes, ne voient jamais apparaître de tissu décidual.

- JAMES - 1965 (2c) : dans ses expériences de souris de différentes races pures rendues immunisées, tolérantes, ou de contrôles hybrides, pense que s'il obtient des placentas plus vastes dans les croisements entre mère immunisée vis à vis des tissus du père, c'est que la décidue maternelle se laisse mieux envahir par le trophoblaste et inversement lorsqu'il s'agit de mères rendues tolérantes.

- KIRBY, BILLINGTON et JAMES - 1967 - (2 -e) :

- pensent contrairement à SCHESINGER (7) et POPPA et Al.
- qui écrivent à la suite d'expériences situées bien loin de la physiologie gestationnelle humaine)

- que l'utérus n'est pas un site immunologiquement privilégié,
- que l'utérus confère quelque protection aux oeufs contre les hasards immunologiques qui détruisent ceux transplantés dans le rein par exemple.
- lors de l'implantation si un état hormonal correct existe, l'oeuf, ou différents objets étrangers, va faire apparaître une métamorphose de l'endomètre, telle que l'oeuf ou l'objet étranger est entouré par une masse de cellules déciduales amassées, formant une riche couche cellulaire et une barrière entre mère et fœtus.
- Dans certaines homogreffes intrautérines expérimentées par SCHLESINGER (7) et qui ne se sont pas développées (greffe tumorale, greffe de corps thyroïde) parallèlement aucune réaction déciduale ne s'était produite, et l'on peut avancer hypothétiquement que les cellules déciduales fournissent habituellement une protection immunologique à la greffe de l'oeuf intrautérine.

LANMAN et AL. cité par KIRBY (2 - e) :

transplantèrent des oeufs dans l'utérus d'un lapin qui avait préalablement reçu des greffes réitérées de peau des 2 membres (père et mère), qui avaient donné naissance aux oeufs.

Le développement ultérieur des fœtus n'en fut en aucune manière affecté.

POTTS : déjà cité préalablement, a montré que l'oeuf ne pouvait être sensible à un rejet immunologique qu'à un stade tout à fait initial de son développement. Du premier au 6ème jour environ après son implantation, avant que ne se développe la couche de substance fibrinoïde.

Pendant les premiers jours - Il existe un contact direct entre les cellules trophoblastiques et les cellules déciduales maternelles.

C'est donc à ce stade tout à fait initial que les cellules déciduales assurent la protection de l'oeuf.

- Nous avons donc tour à tour envisagé les différentes propriétés du trophoblaste, de la substance fibrinoïde, de la décidue.

- Les expériences fondamentales de KIRBY (2-e) (2-h) et BILLINGTON (2-a) (2-b) concernant l'envahissement trophoblastique en fonction de l'environnement, expériences effectuées chez la souris, nous ont fourni un sujet que nous avons essayé de transposer chez la femme.

- Le poids du placenta se trouve-t-il augmenté lorsqu'il existe des différences antigéniques entre la mère et son foetus ?

Méthodes d'étude :

- Nous avons choisi d'étudier les variations de poids du placenta entre 4 groupes homogènes.

- Les groupes différents entre eux seulement par la compatibilité ou l'incompatibilité vis à vis du groupe sanguin ou Rhésus entre mère et Foetus.

- Le but étant de savoir si dans les groupes incompatibles le poids du placenta était augmenté par rapport au poids trouvé dans le groupe compatible.

- C'est à dire si des conditions de différences immunologiques entre mère et foetus s'accompagnaient d'augmentation de poids placentaires comme il avait pu être démontré en expérimentation animale, par KIRBY et BILLINGTON.

- Nous avons choisi de recueillir nos résultats parmi les dossiers de la Maternité de Port-Royal pendant les années : 1966 - 1967 - 1968.

- chez des femmes Rhésus négatifs,

en écartant d'emblée toutes les grossesses au cours desquelles était apparue une isoimmunisation maternelle avec maladie hémolytique du foetus que celle-ci soit compliquée ou non d'anasarque.

En effet : l'on sait que dans ces cas le poids du placenta se trouve être augmenté.

. GABRIEL et FOURNIE (1958) (34) : écrivent depuis SHRIDDE l'hypertrophie pondérale du placenta au cours de l'anasarque est connue.

- les rapports normaux placento-foetaux qui sont de 1/5e à 1/6e au cours du 9e mois de la gestation, et de 1/4 à 1/5e au cours du 8e mois, se trouvent dans l'anasarque dépassés. L'hypertrophie pondérale placentaire est considérable ; elle peut être supérieure au 1/3 du poids foetal.

. LAVORAL (R.) (1958) (35) : dans sa thèse émet les conclusions suivantes au sujet de 87 observations de maladie hémolytique périnatale par isoimmunisation.

- Dans la maladie hémolytique périnatale le placenta est nettement hypertrophié dans 59 % des cas, alors que normalement sur toutes les naissances d'une maternité 4 % seulement des placentas sont plus gros que la moyenne.

. MATERNE - DUPLAN (1962) (36) :

- Dans sa thèse arrive aux mêmes conclusions, le poids placentaire étant d'autant plus gros que l'atteinte foetale est plus importante.

. WILKIN (1965) (32) distingue :

1) le placenta de l'isoimmunisation maternelle avec maladie hémolytique du Foetus, non compliqué d'anarsaque.

et note que l'aspect du placenta est assez peu caractéristique mais se différencie du placenta normal d'âge comparable par un poids et un volume supérieur, un certain degré d'immaturité se traduisant par un oedème modéré et la persistance d'une quantité anormalement importante de cellules de Hoffbauer et de Langhans

2) du placenta hydropique de l'anarsaque :

avec un aspect macroscopique caractéristique volume et poids augmenté avec un rapport Poids Foetal/Poids Placentaire très abaissé, une pâleur et une friabilité excessive du tissu villositaire. Le placenta hydropique présente microscopiquement des particularités aisément identifiables.

- donc : nous avons étudié les grossesses de femmes Rhésus négatifs à l'exclusion de toute atteinte foetale.

- Dans ces grossesses nous possédions divers renseignements

- le groupe sanguin et Rhésus de l'enfant est dans ces cas constamment déterminé avec un test de Coombs direct.

- le groupe sanguin et Rhésus de la mère ; les recherches étagées au cours de la grossesse des agglutinines irrégulières anti Rhésus (spécificité anti D la plus fréquemment recherchée)

a) sous forme complète

- en solution saline

- ou vis à vis d'hématies trypsinisées - ou en sérum humain

b) sous forme incomplète : test de Coombs indirect.

- le poids du placenta - le poids de l'enfant.

- le terme de la grossesse lors de l'accouchement

- la parité

- la pathologie éventuelle de la gestation.

Nous avons sur les 4824 accouchements de la Maternité de Port-Royal réuni :

- 744 grossesses Rhésus négatifs

mais nous avons dû écarter 85 dossiers :

- 24 dossiers incomplets : le poids du placenta ou le groupe de l'enfant n'étant pas mentionné dans le dossier.

- 22 toxémies.

- 7 Diabètes.

- 16 prématurités importantes dont les termes étaient < à 36 semaines

- 16 incompatibilités graves ayant toutes nécessité des exsanguino-transfusions immédiates dont certaines avec anasarque.

- 16 Isoimmunisations foetomaternelles avec atteinte foetale modérée liée à une inc. Rhésus.

- 9 isoimmunisation foetomaternelle ABO

4 anti A

3 anti B

2 anti AB

- 7 gemellaires.

Nous avons retenu seulement 659 dossiers.

LONJON (R.) (37) : fait une étude sur 10.000 observations.

souligne qu'il existe une disproportion foeto-placentaire dans 1/10.

Les facteurs influants sont :

- la prématurité ou la dysmaturité :

les enfants pesant moins de 3 kilos ont un rapport F/P anormalement élevé dans 15 % des cas

- le diabète : rapport F/P diminué

- le facteur Rhésus négatif (dans les cas déjà cités) rapport F/P diminué

- la syphilis ; les hypothyroïdies

- Pyélonéphrites et néphropathies gravidiques, et la toxémie gravidique.
Rapport F/P augmenté. Les maladies hypertensives.

- les cardiopathies (?)

Sur 10.000 observations, il retrouve $\approx$ 1000 gros placentas.

950 exactement

l'étiologie est retrouvée dans 300 cas seulement.

Par ailleurs, le fait que nous étudions ici des poids placentaires nous oblige à nous référer à une étude LITTLE (W.) - 1960 - (38) :

sur le Mode de Pesée du Placenta et la signification des rapports des poids

Placenta

Foetus

- dans le but d'éviter toute erreur de pesée les placentas doivent être préparés de façon semblable :

- . le cordon sectionné à 5 cm du gateau placentaire
 - . les membranes du sac ovulaire sont enlevées tout près de leurs attaches
 - . deux à trois incisions sont pratiquées à travers le gateau placentaire de façon à favoriser un drainage correct du sang en excès.
 - . les placentas sont débarassés des caillots
 - . posés à même la balance
- Pour calculer le coefficient placentaire : rapport $\frac{\text{Poids placenta (en g)}}{\text{Poids foetal (en g)}}$

l'appréciation du terme est indispensable.

- Il se calcule par la méthode de Nagaele d'après la date des DR en semaines.

- Le coefficient placentaire est essentiellement stable après 37 semaines de gestation et à 37 semaines = $0,140 \pm 0,02 \%$

- D'après cette méthode chaque enfant à terme avec

a) un coefficient placentaire à 0,10 ou 0,18
peut être considéré comme ayant un relativement petit ou grand placenta.

b) si le coefficient placentaire est

$< 0,08$ et $> 0,20$

il peut être considéré comme ayant :

un anormalement petit ou grand placenta.

D'emblée des critiques dans la méthode de pesée à l'hôpital du placenta peuvent être énumérées :

- le placenta est pesé globalement
 - entouré de ses membranes
 - de caillots
 - d'un cordon plus ou moins long.

- Les erreurs peuvent être liées

- également au changement d'identité de l'agent hospitalier pesant le placenta

- à la sensibilité assez faible de la balance 10 à 20 gr près.

Comme le souligne JOHN, SCIARRA, SHERWOOD (1968) (39) :

- les poids placentaires sont étudiés avec le minimum de causes d'erreur : si

1) l'on utilise les modes de recueil et de pesée de LITTLE (38)

2) l'on écarte les diverses circonstances pathologiques perturbant le rapport Placento/foetal - LONJON (37)

3) et l'on choisit un écart de terme où ce rapport est relativement stable 37 à 42 smde gestation

Ces 659 grossesses restantes seront divisées en 4 groupes homogènes.

- Le groupe A : incompatibilité Mère Foetus - à la fois dans les groupes sanguins et Rhésus groupant : 90 grossesses.

- le groupe B : où existe une compatibilité Mère Foetus à la fois des groupes sanguins et Rhésus groupant : 201 grossesses.

- Le groupe C : avec une compatibilité Mère-Foetus des groupes sanguins une incompatibilité Rhésus - groupant : 315 grossesses

- Le groupe D : avec une incompatibilité Groupe sanguin et une compatibilité Rhésus groupant : 53 grossesses.

Les calculs seront faits selon les règles statistiques en déterminant :

1 - poids placentaire = groupe Rhésus mère - groupe Rhésus foetus dans 1 groupe homogène.

2 - la moyenne = au sein de ce groupe homogène -
$$x = \frac{\sum x}{n}$$

qui s'obtient en faisant la somme de toutes les mesures de l'échantillon et en divisant le total par le nombre de mesures.

3 - écart ou différence - $x_n - \bar{x}$ - on calcule la différence entre chaque mesure et la moyenne.

4 - variance = moyenne des carrés des écarts à la moyenne.

$$v = \frac{(x_1 - \bar{x})^2 + (x_2 - \bar{x})^2 + \dots + (x_n - \bar{x})^2}{n} = \frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n}$$

5 - écart-type = σ - est la racine carrée de cette variance

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n}}$$

6 - comparaison de 2 variances :

et des $\neq$ entre les différents échantillons : $\frac{v_1}{v_2}$

rapport significatif pour Snedecor

95 % et 99 % chiffre de Snedecor

Ces 659 grossesses sont réparties en 4 groupes :

Groupe A : incompatibilité Mère Foetus

à la fois des groupes sanguins et Rhésus

où l'on retrouve sur $n = 90$ grossesses

une moyenne $\bar{m} = 670$

une variance = 16.150

UN écart-type = 127

Groupe B : où existe une compatibilité Mère-Foetus double des groupes sanguins et du Rhésus.

$n = 201$

$m = 655$

variance = 14.625

$\sigma = 120$

Groupe C : avec : une compatibilité Mère-Foetus des groupes sanguins
: une incompatibilité Rhésus -

$$n = 315$$

$$\bar{m} = 670$$

$$\text{variance} = 14.706$$

$$s = 121$$

Groupe D : où existe une incompatibilité Groupe sanguin et une compatibilité Rhésus.

$$n = 53$$

$$m = 683$$

$$s = 104$$

$$\text{variance} = 10.920$$

Conclusion :

1) Les moyennes des poids placentaires des groupes incompatibles se trouvent être augmentées par rapport à la moyenne des poids placentaires du groupe compatible.

Ces chiffres sont-ils significatifs ?

La comparaison de ces variances 2 à 2 , en prenant comme référence le groupe où existe le maximum de compatibilité, c'est à dire le groupe B : donne les résultats suivants :

$$F \text{ de } A/B = 1,11$$

$$F \text{ de } C/B = 1,00$$

$$F \text{ de } D/B = 0,99$$

Les chiffres donnés par Snedecor (tables pages 86-87 du livre de M. LAMOTTE) exigent des chiffres $>$ à 1,00 pour 95 % et 99 % de sécurité.

Ces chiffres ne peuvent donc être considérés comme significatifs.
(LAMOTTE page 59)

Pour le rapport $F A/B = 1,11$

une vérification étant faite avec une autre formule permet de considérer que ce chiffre n'est pas significatif.

2) Par conséquent, on ne peut considérer que l'augmentation du chiffre des moyennes du poids placentaires des groupes incompatibles puissent être significatifs dans les conditions de cette expérience.

CONCLUSION

Après un rappel de l'importance du rôle du placenta au sein des phénomènes immunologiques de la grossesse, nous avons cité des expériences montrant chez la souris, l'augmentation de poids du placenta, résultant d'une diversité génétique et immunologique entre mère et fœtus :

- les fœtus hybrides issus de souris de races différentes ont de plus vastes placentas que les fœtus issus de souris de souche pure ; ces placentas augmentés de volume sont caractérisés également par la présence, au niveau de la jonction materno-placentaire, d'une couche beaucoup plus épaisse de substance fibrinoïde ou sialomucine.

Partant de ces expériences, d'après les dossiers de la Maternité de Port-Royal, nous avons étudié la variation des poids des placentas de femmes Rhésus négatif en fonction des groupes sanguins et du Rhésus de l'enfant, en dehors de toute atteinte fœtale.

Au cours des 3 années, 1966, 1967 et 1968 il y eut, 4824 accouchements dans cette Maternité.

Nous avons relevé 744 grossesses Rhésus négatif.

659 seulement ont été retenues.

Nous avons écarté en effet de ces calculs :

85 grossesses Rhésus négatif où intervenaient des causes d'erreurs modifiant le poids du placenta, dans le sens d'une augmentation ou d'une chute.

Toxémie, diabète, gemellité, prématurité antérieure à 36 semaines, grossesse avec incompatibilité Rhésus foeto-maternelle et atteinte fœtale.

Les résultats de notre étude sont les suivants :

- les moyennes des poids placentaires, sont plus élevées dans les groupes où existent entre foetus et mère une absence de compatibilité :
- dans le système Rhésus, ou le groupe sanguin ;
- dans le système Rhésus et le groupe sanguin à la fois ;
- le rôle de la substance fibrinoïde ne peut être que supposé.

Cependant d'après les méthodes de calcul statistique employées, ces résultats comparés aux chiffres donnés par les tables de Snedecor ne semblent pas devoir être significatifs au sein de la population ici étudiée.

MATERNITE DE PORT-ROYAL

. ACCOUCHEMENTS :

1966	1578
1967	1746
1968	1500

. Femmes Rhésus négatifs —→ 744
au total

. Eléments considérés dans chaque dossier :

Mère Nom, geste, parité, terme, groupe sanguin,
agglutinines, pathologie de la grossesse, trans-
fusion éventuelle

Enfant Poids, terme, groupe sanguin.
Coombs - Munk - Andersen -

. Dossiers exclus de notre statistique —→ 85

	1966	1967	1968
Prématurité (terme 36 sm)	5	8	3
Gemellaire	2	1	4
Toxémie	11	6	5
Incompatibilité Foetus atteint (anasarque ou Exsanguino-Transfusion nécessaire dans les trois heures suivant la naissance)	6	3	7
Diabète ou prédiabète confirmé	4	1	2
Incompatibilité de type ABO ou sous-groupe Lewis	5	2	2
Dossiers incomplets	10	5	9

nombre de dossiers	n = 90
moyenne de Poids placentaires	m = 670

mère	enfant
O -	A +
O -	B +
B -	AB +
A -	AB +

n = 201
m = 656

mère	enfant
A -	A -
B -	B -
AB -	AB -
A -	O -
AB -	B -
AB -	A -
B -	O -

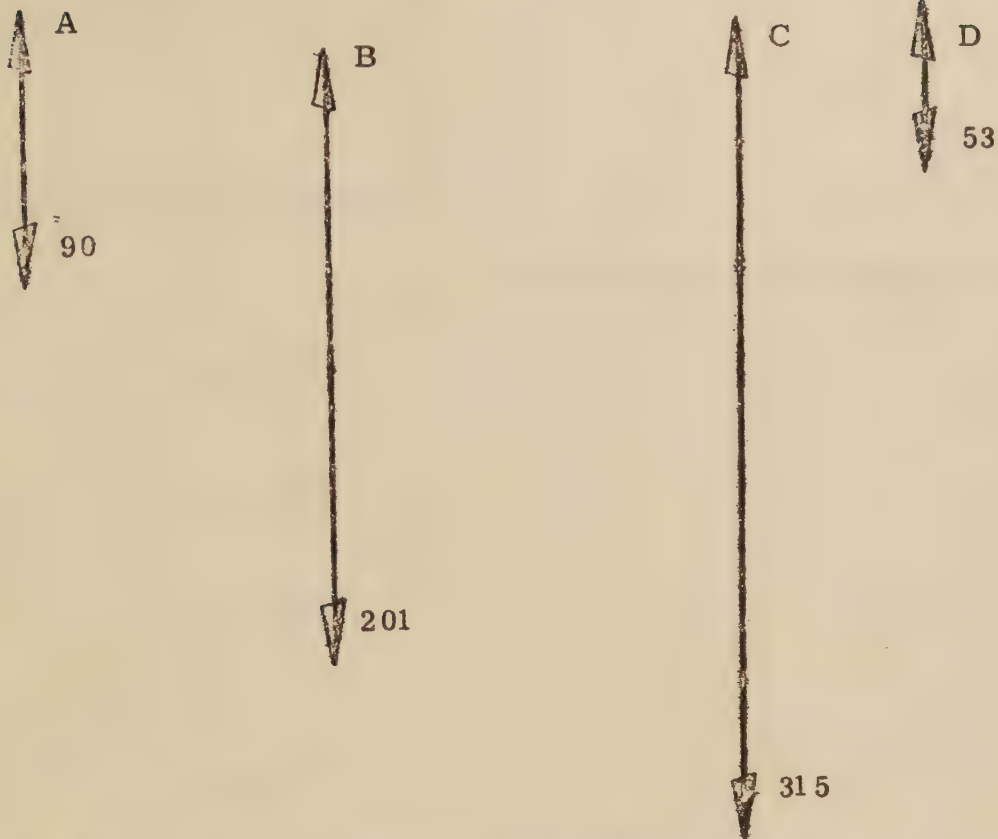
n = 315
m = 671

(même liste que le groupe B mais mère Rhésus -
enfant Rhésus +)

n = 53
m = 683

mère	enfant
O -	A -
O -	B -
B -	AB -

GROUPES - REPARTITION NUMERIQUE



Tableaux constitués pour les calculs statistiques au sein de chacun de ces groupes.

Le groupe A étant pris comme exemple.

A 1	pooids des placentas	moyenne des Poids = m	écarts à la moyenne de chacun des poids	carré des écarts à la moyenne
		$\bar{x} = \frac{\sum \text{des } x}{90}$		
	x_1		$x_1 - \bar{x}$	$(x_1 - \bar{x})^2$
	x_2		$x_2 - \bar{x}$	$(x_2 - \bar{x})^2$
	x_3		$x_3 - \bar{x}$	$(x_3 - \bar{x})^2$
	...			
	x_{90}		$x_{90} - \bar{x}$	$(x_{90} - \bar{x})^2$

Détermination de la variance =

Moyenne de ces différences au carré

$$\begin{aligned}
 & (x_1 - \bar{x})^2 \\
 & + \\
 & (x_2 - \bar{x})^2 \\
 & + \\
 & (x_3 - \bar{x})^2 \\
 & \vdots \\
 & (x_{90} - \bar{x})^2
 \end{aligned}$$

$$= \sum (x_1 - \bar{x})^2 + \dots + (x_{90} - \bar{x})^2$$

$$\text{Variance} = \frac{\sum (x_1 - \bar{x})^2 + \dots + (x_{90} - \bar{x})^2}{90} = v = 16.150$$

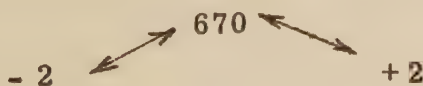
$$= \text{écart-type} = \sqrt{v} = \sqrt{16.150} = 127.$$

pour ce groupe (A) : $n = 90$

$$\bar{x} = m = 670$$

$$\sigma = 127$$

la moyenne des poids placentaires se répartit de la façon suivante =



n	90	201	315	53
m ou $\bar{z}$	370	655	670	683
v	16,150	14,625	14,706	10,920
σ	127	120	121	104

Comparaison des variances (v) 2 à 2 par rapport au groupe B dit de référence puisque doublement compatibles (Rhésus et ABO).

$$F_{A/B} = 1,11 = \frac{v_{(A)} \times \frac{n}{n-1}}{v_{(B)} \times \frac{n}{n-1}}$$

$$F_{C/B} = 1,00$$

$$F_{C/D} = 0,99$$

D'après l'application de la formule de Snedecor pour qu'il existe une différence significative entre les résultats de ces groupes A, C, et D par rapport au groupe de référence B, il faut qu'il existe un rapport des variances très nettement > à 1.

Ce n'est pas le cas ici, les chiffres étant tous voisins de 1.

Le maximum de différence existe cependant entre les groupes

(A) Incompatibles doublement (B) Compatibles doublement.

IL RESTE A SOULIGNER :

=====

- que contrairement aux expériences animales prises comme thème et référence à cette thèse et qui mettaient en jeu des différences immunitaires d'ordre TISSULAIRES,
- les résultats ici considérés concernant poids placentaires et groupes sanguins et Rhésus (mère-enfant) netiennent ici compte que de dissemblances immunitaires d'ordre SEROLOGIQUES et HUMORALES
- Par conséquent, on ne peut strictement les superposer et cela expliquerait peut être le caractère non significatif des résultats sus-cités.

Le Président de Thèse :

J. VARANGOT

Le Doyen de la Faculté :

G. BROUET

Vu, et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

JEAN ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- 1 : . MEDAWAR(1953), WOOLDDRUFF (1958), SIMMONS et RUSSEL (1962),
 . KIRBY - BILLINGTON - JAMES (1964), PAPIERNIK-BERHAUER (1966)
 . CURRIE et BAGSHAWE (1967), PAPIERNIK-BERHAUER (1968).

2 - a : BILLINGTON (W.D.)

Influence of immunological dissimilarity of mother and foetus on size of placenta in mice.

(Nat. London - 1964 - 202, 317)

b : BILLINGTON (W.D.)

Immunological aspects of trophoblast activity

(Lancet, 1965, i, 823).

c : JAMES (D.A.)

Effects of antigen dissimilarity between mother and foetus on placental size in mice.

(Nat. London - 1965, 205, 613.)

d : PAPIERNIK-BERKHAUER :

Relations immunitaires entre la mère et le foetus.

(Rev. Franç. Etud. Clin. et Bgd, 1966, XI, 239-247)

e : KIRBY-BILLINGTON-JAMES

Transplantation of kidney and uterine cavity of immunized mice.

(Transplantation - 1967 - 4 - 713).

f : GAUTRAY (J.P.)

Reproduction humaine

Aspects actuels de Biologie clinique. Edit.

(article : page :)

g : PAPIERNIK (E. et M.)

Immunité, foetus et sa mère.

Travail de la Maternité de Port-Royal - Paris - et du Laboratoire de
Pathologie Pédiatrique.

(INSERM - U. 77 - Pr. NEZELOFF)

(sous presse)

h : KIRBY (D. R. S.)

Antigen barrier of the mouse placenta

Nat. London. 204, 543. 1964.

3 - LITTLE (C. C.)

Genetics of tissue transplantation in mammals.

J. Cancer-Research, 8, 75-95, (1924)

4 - SILVERSTEIN (A. M.)

Congenital syphilis and the timing of immunogenesis in the human foetus.
Nature - 194 - 196 - 197 (1962)

5 - VAN FURTH (R) - SCHMITT (H. R. E.) HIJMANS (W)

The immunological development of the human foetus.

The Journal of exp. Medecine 122, 1173 (1965)

6 - BILLINGHAM et SILVERS (P. E. et W. K.)

Sensitivity to homografts of normal tissues and celles.

Am. Rev. Microbiology - 17 - 531 - (1963)

7 - SCHLESINGER (M.)

Uterus of rodents as site for manifestation of transplantation immunity
against transplantable tumors.

J. Nat. Cancer. Inst. 28 - 927 - (1962)

8 - KIRBY (D. R. S.), BILLINGTON (W. D.), BRADBURY (S), GOLSTEIN (D)

Antigen barrier of the mouse placenta

Nat. (Lond.) 204, 543, (1964).

9 - CURRIE (G. A.)

Immunology of pregnancy : the foetomaternal barrier

Proc. Roy. Soc. 61 - 1206 (1968)

10 - BILLINGHAM (R. E.), SILVERS (W. K.)

Skin transplantation and the hamster.

Sci. Am. 208, 118 (1963)

- 11 - BRADBURY (S) - BILLINGTON (W.D.) and KIRBY (D. R. S.)
 A histochemical and electronic microscopic study of the fibrinoid
 of the mouse placenta.
 J. Roy. Micr. Soc. 84, 199, (1965)
- 12 - BOYD (C.)
 Some aspects of the relationship between mother and child.
 Ulster Méd. J. 28 - 35 - 1959
- 13 - KIRBY (D. R. S.)
 Development of mouse eggs beneath - kidney capsule
 Nat. Lond. 187 - 707 - 1960.
- 14 - SIMMONS (R. L.) et RUSSEL (P. S.)
 Antigenicity of mouse trophoblast
 Am. J. of obst. and Gynecology 1963 - 85 - 583.
- 15 - CURRIE et BAGSHAWE
 Antigenic similarity between trophoblastic cells and neoplastic cells.
 Lancet - 708 - 1110 et 1272 - 1967.
- 16 - ZEEVKOREN, G. ABRAMS, S. T. BEHRMAN
 Antigenicity of mouse placental tissue
 Am. Journ. of Obst. and Gyn. 102 - n°3 - 340-346 - 1968.
- 17 - HACKETT (E) et BEECH (M)
 Immunological treatment of case of choriocarcinoma
 Brit. Méd. J. 1961 - 2 - 1123.
- 18 - BARDAWILL (W. A.) et TOY (B. L.)
 Natural history of choriocarcinoma : problems of immunity and spontaneous
 regression.
 Ann. New Y. Ac. Sc. 1959 - 80 - 197.
- 19 - MATHE (et collab.)
 Immunological studies in patients with placental choriocarcinoma
 (J. Nat. Canc. Institute. 1964 - 33 - 193)
- 20 - ZIPPER, FERRANDO, SAEZ
 Am. J. obstetric and Gynecology
94 - 1056 - 1966.

- 21 - HULKA (J. F.) HSU (K. C.) and BEISER (S. M.)
Antibodies to trophoblast during the post partum period.
Nat. Lond. 191, 510, 1961.
- 22 - KADOWAKI (J. I.) et collab.
XX/XY Lymphoid chimerism in congenital immunological deficiency
syndrom with thymic aplasia.
Lancet II, 1152, 1965.
- 23 - LANMAN (J. T.)
Homograft immunity in pregnancy : lack of harm to foetus by sensitization
of mother.
Ann. New-York. Acad. Sc., 99, 706. 1962.
- 24 - BILLINGTON (W. D.)
The invasiveness of transplanted mouse trophoblast and the influence of
immunological factors.
Journ. of Reprod. and Fertility - 10 - 348-352 - 1965
- 25 - KIRBY (D. R. S.)
The development of mouse blastocysts transplanted to the scrotal and
cryptorchid testis.
Journ. of Anatomy of London - 97 - 119 - 1962.
- 26 - SCOTT
Choriocarcinoma observations of etiology
Am. Journal of Obst. and Gyn. 83 - 185 - 1962.
- 27 - PADNOS et GOTTFRIED
Technique de greffe de peau en expérimentation animale.
Transplantation Bulletin 6 - 427 - 1959
- 28 - BILLINGTON (W. D.)
Vascular migration from Golden Hamster's transplanted trophoblast.
Nat. London - 211 p. 988 - 1966.
- 29 - MICHIE (D) et HOWARD (J. G.)
Transplantation tolerance and immunological immaturity
Ann. New-Y. Acad. Sc. 99 - 670 - 1962.
- 30 - BILLINGHAM (R. E.)
Antigen Barrier
New England Journal of Medicine
270 - 667 - 1964.

31 - PEARSE (R)

Histochemistry - Theoretical and applied.
Churchill- London - 1960.

32 - WILKIN (P.)

Pathologie du Placenta.
Etude clin, et anatomic, Masson édit, 1965.

33 - RALPH (M.) WYNN (M.D.)

Electron Microscopy of Decidua
Fert. and Sterility, 1 - 16 - 1965.

34 - GABRIEL et FOURNIE (J. et M.)

Maternité
Le placenta et les fonctions placentaires dans les isoimmunisations Rhésus.
Octobre 1958.

35 - LAVOREL (R.)

Thèse Médicale de Lyon - 1958
Placenta dans les isoimmunisations Rhésus.

36 - MARTENNE - DUPLAN

Thèse Paris 1962
Placenta - dégénérescence vésiculaire toxénique - Isoimmunisation Rhésus.

37 - LONJON (R.)

Contribution à l'étude des gros placentas.
Thèse Paris - 1952.

38 - LITTLE (W.A.)

The significance of placental (foetal weight ratios).
American Journal of obstetrics and Gynecology 1960 - n° 79 - page 134.

39 - JOHN J., SCIARRA M.D., SHERWOOD M.D. and Coll.

Human Placental Lactogen
American Journal of obstetric and Gynecology
Juin 1968 n° 3 - page 413 - 416.

STATISTIQUES

- I - Initiation aux METHODES STATISTIQUES en BIOLOGIE
par M. LAMOTTE. (Editeurs MASSON et Cie)
année : 1962

- II - Initiation à la pratique des STATISTIQUES
COURS PROGRAMME
SERVICE D'ENSEIGNEMENT - PROGRAMME de la SEMA
(Editeurs DUNOD, Paris)
année : 1967

